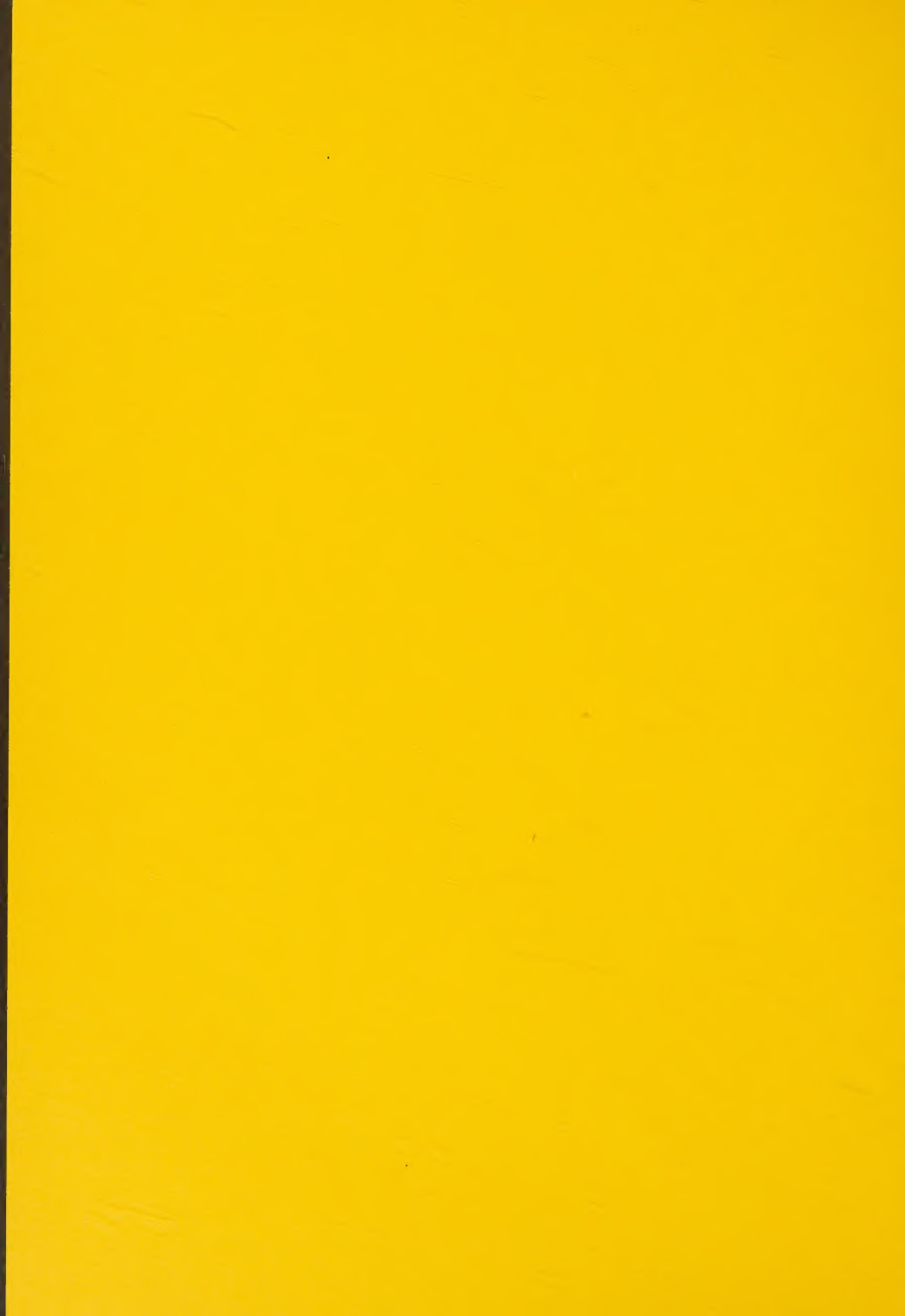


ZUR RESEKTIONSBEHANDLUNG
VON LUNGENMETASTASEN
EXTRAPULMONALER
MALIGNOME

Peter Ader

1982





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549008_0017

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. G. Heberer

ZUR RESEKTIONSBEHANDLUNG VON LUNGENMETASTASEN
EXTRAPULMONALER MALIGNOME

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Peter Ader

aus

München

München 1982



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter	: Professor Dr. W.J. Stelter
Mitberichterstatter	: Professor Dr. G. Heberer
Dekan	: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 2.12.1982

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A.	EINLEITUNG	
I.	Historisches	1
II.	Zur Pathophysiologie der Lungenmetastasen	3
B.	MATERIAL UND METHODIK	
I.	Auswertung der Krankenblätter	6
II.	Nachuntersuchung und Überlebenszeit	7
III.	Muster eines Fragebogens	8
C.	ERGEBNISSE	
I.	Auswertung von Anamnese und Befund	
1.	Alters- und Geschlechtsverteilung	14
2.	Diagnostik der Lungenmetastasen	16
3.	Lage der Metastasen	19
4.	Untersuchungen um weitere extra- pulmonale Metastasen auszuschließen	22
5.	Anamnesedauer und Tumorverdopplungszeit	23
6.	Latenzzeit	27
II.	Behandlung der Lungenmetastasen	
1.	Resektionsverfahren	29
2.	Operationsletalität	30
3.	Additive Therapie (Cytostatika und Radiatio)	31
III.	Prognose der Lungenmetastasen in Abhängig- keit von:	
1.	Primärtumor	32
2.	Metastasen Größe und Anzahl	40
3.	Lymphknotenbefall	45
4.	Zusätzlicher extrapulmonaler Metasta- sierung	46
5.	Latenzzeit	48
6.	Tumorverdopplungszeit (TDT)	55
7.	Operationsmethode	55
D.	DISKUSSION UND AUSEINANDERSETZUNG MIT DER LITERATUR	57
E.	ZUSAMMENFASSUNG	68

	Seite
LITERATURVERZEICHNIS	70
LEBENS LAUF	76
DANKSAGUNG	77

A EINLEITUNG

I. Historisches

Erst die Fortschritte in der Thoraxchirurgie, insbesondere die Überwindung der Gefahr des Pneumothorax (Sauerbruch 1904), machten es möglich, Lungengewebe gefahrlos zu reseziieren. Dadurch gelangte die Resektionsbehandlung bei herdförmigen Lungentumoren, die auf andere Weise nicht kurierbar sind, zu ihrer großen Bedeutung.

Die Resektionstherapie bei Lungenmetastasen wurde schon sehr früh durch den Züricher Chirurgen Krönlein begonnen, der 1883 erstmals die Lungenteilresektion einer Sarkometastase durchführte. (21)

Divis resezierte 1926 erfolgreich eine Sarkometastase in Deutschland. Die Patientin war 6 Monate nach der Operation noch gesund.(3)

Barney und Churchill (1) waren die ersten in den Vereinigten Staaten, die eine Lungenmetastase operativ entfernten. Sie führten bei einer 55-jährigen Patientin 1933 eine Resektion des linken Lungenoberlappens durch, nachdem unter Strahlentherapie die Größe der Metastase zunahm. Der Primärtumor, ein Nierencarcinom, war ein Jahr zuvor durch Nephrektomie entfernt worden. Die Patientin überlebte 23 Jahre und verstarb an Koronarinsuffizienz

Obwohl sich in der folgenden Zeit durch die Gewinnung neuer Erkenntnisse in der Atemphysiologie, Verbesserung der Narkosetechnik und Ausweitung der postoperativen Therapiemöglichkeiten, das reine Operationsrisiko mehr und mehr verringerte, werden auch heute noch Lungenmetastasen häufig als Zeichen eines so weit fortgeschrittenen Tumorstadiums angesehen, daß ein chirurgischer Eingriff nicht mehr sinnvoll erscheint.

In geeigneten Fällen können aber bei 20 - 30 % solcher Kranker 5 - Jahresheilungen erzielt werden (5,6,7,8) teilweise sogar bei multiplen Herden. Bei vergleichbaren Patientengruppen ohne chirurgischen Eingriff beträgt 2 - 3 Jahre nach Feststellung der Lungenmetastasen die Mortalität fast 100%.(4,6)

Deshalb sind die in den letzten beiden Jahrzehnten erzielten Primär- und Spätergebnisse von besonderem Interesse.

In der chirurgischen Universitätsklinik München wurden von 1955 bis einschließlich 1978 insgesamt 36 Patienten wegen Lungenmetastasen operiert. An Hand dieses Krankengutes wird im Folgenden versucht, die dabei gewonnenen Erkenntnisse, insbesondere zur Frage der Operationsindikation, des Operationszeitpunktes und der Prognose bei Lungenmetastasen auszuwerten und mit der vorliegenden Literatur zu vergleichen.

II. Zur Entstehung von Lungenmetastasen

In der Regel scheint zur Entstehung einer Metastase, am Ort ihres Wachstums, eine kritische Anzahl von Tumorzellen erforderlich zu sein. Darüber hinaus müssen diese Zellen bestimmte Eigenschaften besitzen, um am Endothel zu haften und es zu durchdringen. Die histologischen Unterschiede, die sich bei Tumorzellen der Metastase und des Primärtumors häufig finden, lassen sich möglicherweise durch diese, die Metastasenzelle verändernden Eigenschaften erklären.

Vorhandene Tumorzellansammlungen können unter Umständen latent bleiben, wenn die kritische Anzahl nicht erreicht ist. Der Nachschub kann nach und nach das notwendige Minimum zustande bringen. Bei einer Verschlechterung der Abwehrlage des Organismus setzt aber eventuell auch in einem Tumoraggregat von subkritischer Größe die Zellvermehrung ein. (35)

Große Primärtumoren machen die Metastasenentstehung durch vermehrte Zellausschwemmung und durch Schwächung der Abwehrlage wahrscheinlicher.

Der Transport von Tumorzellen kann durch infiltratives Wachstum und nach Penetration von Gefäßen auf hämato- oder lymphogenem Wege erfolgen.

Voraussetzung der lokalen Ansammlung und Vermehrung hämatogen bzw. lymphogen transportierter Tumorzellen

ist deren Arretierung, ihre Möglichkeit zu Überleben und die Kapillarwand zu penetrieren. Deshalb gehören besonders die großen Kapillarfilter von Lunge und Leber zu den bevorzugten Absiedlungstätten von Tumormetastasen. Mit diesen rein mechanischen Erklärungen ist die Lungenmetastasenentstehung jedoch nicht vollständig geklärt.(41). Insbesondere die Lunge wird vom gesamten venösen Blut durchströmt und ist darüber hinaus über Lymphbahnen mit zahlreichen Organen verbunden.

Die Festsetzung von Tumorzellen in der Lymphbahn erfolgt vor allem in den Lymphknoten. Die lymphangische Metastasierung breitet sich in der Lunge, den Lymphbahnen folgend, strang- oder netzförmig aus. Meist sind größere Abschnitte oder mehrere Lappen betroffen. Lymphogen metastasieren in die Lunge vorwiegend Magen-, Mamma-, Prostata-, Schilddrüsen-, Pankreas- und Bronchialkarzinome; nur in seltenen Fällen bilden Sarkome lymphogene Metastasen. (4,14)

Bei der hämatogenen Metastasierung kann die Anlagerung einzelner Krebszellen an das Gefäßendothel, wie allerdings erst im Tierexperiment nachgewiesen (35), durch eine Mikrokoagulation erfolgen. Hämatogene pulmonale Tochtergeschwülste treten in der Regel multipel auf, sie sind vorwiegend peripher lokalisiert und bilden Rundherde, die alle Größenabstufungen von

miliar bis grobherdig erreichen können. In die Lunge metastasieren hämatogen vor allem Nierencarcinome, Seminome, Colonicarcinome, Chorionepitheliome und Melanosarkome.

Die infiltrierende Metastasierung ist - abgesehen vom Alveolarzellkarzinom - selten.

Während bei multipler Metastasierung die Prognose schlecht und durch Bestrahlung, Hormon- und Chemotherapie nur eine vorübergehende Rückbildung zu erwarten ist, erscheint bei wenigen oder solitären Tumormetastasen in ausgewählten Fällen, wenn der Primärtumor beherrscht ist, eine operative Entfernung sinnvoll.

B MATERIAL UND METHODEN

I. Auswertung der Krankenblätter

Um alle wegen Lungenmetastasen resezierten Patienten zu erfassen, wurden an Hand der Operationsbücher alle an der Chirurgischen Universitätsklinik in den Jahren 1955 bis einschließlich 1978 an Lungentumoren operierten Patienten ermittelt. Nach Durchsicht der Krankenblätter wurden nur Fälle mit histo-pathologisch gesicherten Lungenmetastasen ausgewählt. Die histologischen Untersuchungen wurde alle vom Pathologischen Institut der Universität München durchgeführt.

Bei Auswertung dieser Krankenblätter wurden insbesondere berücksichtigt:

- Art und Ausmaß des Primärtumors
- Latenzzeit (Zeit zwischen Primärtumorbehandlung und Auftreten der Lungenmetastase)
- Größe, Operationsverfahren und Histologie der Metastase.

Um eine für alle Krankenblätter gleichbleibende Auswertung zu erreichen, wurde nach dem beiliegenden Fragebogen "Nachuntersuchung Lungenmetastasen" vorgegangen, der eine Aufstellung aller im Idealfall wünschenswerten anamnestischen, diagnostischen und therapeutischen Angaben enthält.

Darüber hinaus wurden alle Thorax-Röntgenaufnahmen nach Lage und Größe der Metastasen ausgewertet. Auch hinsichtlich der Tumorverdopplungszeit, wie sie W.C. Joseph (19) beschreibt und zu deren Bestimmung Röntgenverlaufsbilder notwendig sind, wurde unser Krankengut untersucht.

II. Nachuntersuchung und Überlebenszeit

Soweit dies möglich war, wurden die weiterbehandelnden Ärzte angerufen und nach dem Gesundheitszustand bzw. Todesdatum und -Ursache der Patienten befragt. War auf diese Weise keine Auskunft über den weiteren Verbleib der Patienten zu erhalten, so wurde dies über die Angehörigen versucht.

In einigen Fällen konnte das weitere Schicksal der Patienten durch Rückfragen beim Einwohnermeldeamt geklärt werden.

Dadurch konnte in allen Fällen der postoperative Verlauf (siehe Fragebogen) geklärt werden.

III. Muster eines Fragebogens

Name

Vorname

Geburtsdatum

Alter bei der Operation

Primär Tumor

histologische Diagnose:

Lokalisation:

chir. Behandlung: ja nein

Art der chir. Behandlung:

Datum der chir. Behandlung:

Lungenmetastase bereits vorhanden: ja nein

Cytostatika: ja nein

Radiatio: ja nein

Latenzzeit: Primär Tumor Behandlung

bis Lungenmetastasen

Diagnose:

Lungenmetastasen:

Symptome: keine

 entdeck durch Röntgen-
 Kontrolluntersuchung

 entdeckt durch RRU

 Husten

Dyspnoe

Hämoptysis

Brustschmerzen

Gewichtsverlust

Appetitlosigkeit

Müdigkeit

Fieber

Befund: A.Z. und E.Z. gut bis
leicht reduziert

erheblich reduziert

Marasmus

Tastbare Lymphknoten

Labor: Hb. HK BKS

Röntgen Befund:
Solitäre Lungenmetastase

Multiple Lungenmetastasen

Lokalisation: rechts OL ML UL

links OL ML UL

Tomogramme: Kein Hinweis

Wesentlicher Hinweis

Bronchoskopie: Tumor sichtbar Probeexzision

Tumor nicht sichtbar Punktion

keine

positiv

negativ

Saugbiopsie keine

positiv

negativ

Mediastinoskopie: nicht durchgeführt

LK frei

LK befallen

1. paratracheal

isolateral

kontralateral

bilateral

2. Bifurkation (tracheo-
bronchial)

isolateral

kontralateral

bilateral

Diagnose: Datum.....

Präoperativ gestellt durch:

nicht

Bronchoskopie und PE

Mediastinoskopie

Röntgen

transthorakale Punktion

Untersuchungen um weitere Metastasen auszuschließen:

Klinische Durchuntersuchung

	Szintigramm	Computertomogramm
Ganzkörper:		
Hirn:		
Leber:		
Skelett:		
Lymphografie		
gynäkologische Untersuchung		
urologische Untersuchung		
i. v. Urogramm		
Laboruntersuchungen:		

Weitere Metastasen z.Zt. der OP

ja nein

Lokalisation

festgestellt durch

Latenzzeit:

Diagnose bis chir. Behandlung:

Operation: Datum

Lobektomie:

1 Lappen 2 Lappen

Keilresektion

Lobektomie + Keilresektion

Pneumonektomie

Bilaterale Lobektomie

Zusätzliche LK Ausräumung

isolateral kontralateral

Histologie des Resektates:
Hypernephroides Karzinom

Osteogenes Sa.

Weichteilsarkom

Melanom

Collum-Ca.

Lymphoret. Sa.

Ovarial-Ca.

Mamma-Ca.

Tumorgröße: TDT möglich ja nein

Operationsletalität durch:

postoperativer Verlauf:

Komplikationen:

postoperative Behandlung:

Cytostatika ja nein
.....

Radiatio ja nein
.....

Weitere Tumorabsiedlungen: ja nein
.....

Diagnose Datum
.....

Lok.:
.....

Patient lebend
.....

gestorben Datum

klin.Todesursache:

path.anatom. Todesursache:

C ERGEBNISSE

I. AUSWERTUNG VON ANAMNESE UND BEFUND

1. Alters- und Geschlechtsverteilung aller wegen Lungenmetastasen resezierten Patienten

Es wurden von 1955 - 1978 36 Patienten behandelt, davon waren 19 Männer und 17 Frauen, was einem Verhältnis von nahezu 1 : 1 entspricht.

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Metastasenoperation schwankte zwischen 18 und 69 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei 48,6 Jahren (Männer: 48,4; Frauen 48,8 Jahre).

Am häufigsten betroffen war die Altersgruppe von 51 - 60 Jahren, wobei die Anzahl der Frauen in der Gruppe der 41-50 jährigen relativ überwog.
(Abb.1)

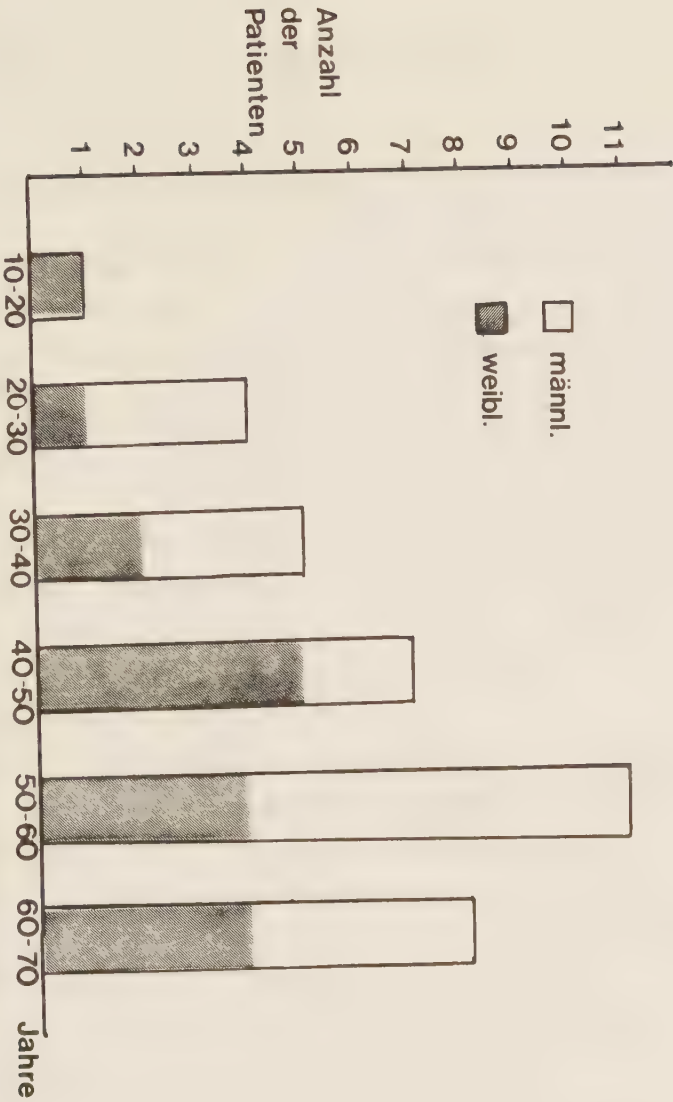


Abb.1 : ALTERSVERTEILUNG BEI METASTASENOPERATION

2. Diagnostik der Lungenmetastasen

a. Klinische Symptomatik und Laborwerte

Im Vergleich zum Bronchialcarcinom, bei dem in 97% aller Fälle die klinischen Symptome (u.a.: Reizhusten 79 %; Auswurf 64%; Gewichtsverlust 48 %; Thoraxschmerzen 43 %; Belastungsdyspnoe 33 %) den ersten Anlaß zum Arztbesuch bilden, (36) fanden sich bei unserer Untersuchung über Lungenmetastasen nur bei 4 von 36 Patienten primär klinische Beschwerden, die der Auslöser zu weiteren Untersuchungen waren.

Bei zwei Patienten trat rezidivierender Reizhusten auf, einer klagte über Schmerzen im Thorax und ein weiterer über Belastungsdyspnoe.

Während die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BKS) beim Bronchialcarcinom in 61 % der Fälle stark beschleunigt war, fand sich bei Lungenmetastasen eine überwiegend normale bzw. nur mäßig beschleunigte BKS.

Tabelle 1:

Vergleich der BKS bei Lungenmetastasen und
Bronchialcarcinom (36)

<u>Blutsenkungsgeschwindigkeit (BKS)</u>	<u>Lungenmetastasen</u>	<u>Bronchialca.</u>
	n=36	n=1022
1. BKS von 0-10	14=39%	29=2,8%
2. BKS von 11-30	18=50%	129=12,7%
3. BKS von 31-60	2=5,5%	240=23,5%
4. BKS von 61 und mehr	2=5,5%	624=61%
Summe:	36=100%	1022=100%

Infolgedessen erwies sich die Blutsenkungsgeschwindigkeit bei Lungenmetastasen als unsicherer diagnostischer Parameter.

b. Röntgenuntersuchung

In 32 Fällen ergab sich der erste Hinweis auf Metastasen auf Grund von Röntgenaufnahmen des Thorax und zwar bei drei Patienten zufällig durch eine Röntgen-Reihenuntersuchung, bei den restlichen 29 Patienten im Rahmen der Metastasensuche (5 Patienten) bzw. bei Röntgenkontrolluntersuchungen (24 Patienten).

Der entscheidende Faktor zur Diagnosestellung blieb also letztlich der röntnologische Nachweis.

Bei allgemeiner Metastasensuche erwies sich nach wie vor die Thoraxaufnahme in zwei Ebenen als die beste weiterführende Untersuchungsmethode.

c. Spezialuntersuchungen

Bei 36 Patienten wurde in Abhängigkeit von der Lage der Metastasen und der damit zu erwartenden diagnostischen Ausbeute 14 mal eine Bronchoskopie, 8 mal eine Mediastinoskopie sowie 3 mal eine trans-thorakale Punktion durchgeführt.

In einem Fall ergab die transthorakale Punktion das Vorliegen von atypischen Zellen, während die Bronchoskopie sowie die Mediastinoskopie negativ ausfielen.

Bei den zwei anderen Fällen ergab sich bei der Bronchoskopie und Mediastinoskopie ein Verdacht auf das Vorliegen von Metastasen. Hier wurde keine trans-thorakale Punktion durchgeführt.

Obwohl die Bronchoskopie nur eine begrenzte Aussagemöglichkeit zum Nachweis von Metastasen besitzt, wird sie in den letzten 4 Jahren praeoperativ routinemäßig zur Abklärung des Bronchialsystems und möglicher Resektionsgrenzen durchgeführt.

Die Mediastinoskopie dagegen wurde nur bei röntgenologischen Hinweisen auf mediastinalen Tumorbefall nach strenger Indikation eingesetzt.

3. Lage der Metastasen

a. Solitäre Metastasen

Bei 23 von 36 Patienten fanden sich solitäre Metastasen, deren Lage in Tabelle 2 aufgeführt sind.

Tabelle 2:

Lokalisation von 23 solitären Lungenmetastasen

Befall:	Oberlappen links: 6mal
	Unterlappen links: 3mal
	Oberlappen rechts: 3mal
	Unterlappen rechts: 6mal
	Mittellappen rechts: 5mal

Summe:	23
--------	----

Lageverteilung der Metastasen:

rechts zu links wie 14: 9 Fälle oder 60%:40%

Abbildung 2:

Lokalisation von 23 Solitärmetastasen

14 Fälle
= 60%



9 Fälle
= 40%

b. Multiple Metastasen

Multiple Metastasen traten bei 13 Patienten auf, davon waren bei 9 Patienten jeweils zwei und bei zwei Patienten drei Lappen befallen. Bei zwei Patienten fanden sich die multiplen Metastasen in demselben Lungenlappen.

Tabelle 3:

Lokalisation bei multiplen Lungenmetastasen

Befall:	Oberlappen links:	3mal
	Unterlappen links:	7mal
	Oberlappen rechts:	3mal
	Unterlappen rechts:	4mal
	Mittellappen rechts:	7mal

Summe:	24
--------	----

c. Solitäre und multiple Metastasen

Insgesamt war bei solitären und multiplen Tumoren der rechte Lungenflügel 28 mal befallen und der linke 19 mal. Dies entspricht auch bei der Gesamtbetrachtung einem Verhältnis von rechts zu links wie 60% zu 40%.

Abbildung 3:

Lokalisation von 47 solitären und multiplen Tumorklokalisationen



Am häufigsten wurde der rechte Unterlappen befallen.

Tabelle 4:

Lappenbefall nach absteigender Häufigkeit bei solitären
und multiplen Metastasen

Befall:	Unterlappen rechts:	13 mal
	Unterlappen links:	10 mal
	Oberlappen links:	9 mal
	Mittellappen rechts:	9 mal
	Oberlappen rechts:	6 mal

Summe:		47
--------	--	----

4. Untersuchungen, um weitere extrapulmonale Metastasen auszuschließen.

Für die Indikationsstellung zum operativen Vorgehen bei Lungenmetastasen kommt dem präoperativen Ausschluß weiterer extrapulmonaler Metastasen große Bedeutung zu. Eine Kontraindikation läßt sich hieraus allerdings noch nicht ableiten. In unserer Untersuchung zeigt sich, daß von 9 Patienten, bei denen neben Lungenmetastasen noch extrapulmonale Metastasen vorlagen, 4 Patienten eine Überlebenszeit zwischen 2 und 4 Jahren hatten. (Wobei einer, bereits im 5. Jahr nach Metastasenentfernung noch lebt.)

Alle Patienten wurden einer eingehenden klinischen Durchuntersuchung unterzogen. Ergab sich hieraus ein Hinweis auf das Vorliegen weiterer Metastasen wurden Spezialuntersuchungen angedordnet. Dies waren im einzelnen:

Gynaekologische Untersuchung: 4

<u>Röntgen:</u>	BWS und LWS:	4
	Becken:	3
	Schädel:	2
	Abdomen:	1

Leberesonographie : 1

Oberbauchsonographie : 3

Leberfunktionsprüfung (Bromthaleintest) : 2

I. V. Pyelogramm : 2

Gastroskopie : 1

<u>Szintigraphie</u>	Leber : 8
	Skelett : 7
	Hirn : 4
	Milz : 1
	Nieren : 1
	Ganz-
	körper : 1

<u>Computertomographie</u>	Abdomen : 4
	Leber : 1
	Thorax : 1
	Hirn : 1
	Ganz-
	körper : 1

5. Anamnesedauer und TDT

Die Anamnesedauer, d.h. die Zeitspanne von der Diagnosestellung bis zur Lungenmetastasenoperation schwankte zwischen einem Tag und 27 Monaten.

Tabelle 5:

Dauer der Diagnoststellung bis zur Operation

Monate	Patienten	in %
bis zu 1	15	41,4
1 - 2	7	19,5
2 - 3	3	8,3
3 - 5	2	5,5
5 - 8	7	19,5
8	2	5,5
Summe	36	100,0

15 Patienten wurden also innerhalb eines Monates operiert und nur bei zwei Patienten war die Zeitspanne größer als 8 Monate. Zwischen 1955 und 1978 ergeben sich keine Unterschiede in der Anamnesedauer in Bezug auf das Operationsjahr.

T D T

Der Tumorverdopplungszeit (engl. TDT = Tumordoubling-time) wird für die Prognose bei Lungenmetastasen eine gewisse Bedeutung zugeschrieben.

Die von Joseph und Norton beschriebene Methode (19) ermöglicht durch Antragen der auf den p.a. Röntgenbildern gemessenen Durchmessern der Lungenmetastasen in der nachfolgend beschriebenen Grafik ein einfaches Ablesen der TDT.

Das exponentielle Wachstum des Tumors läßt sich auf halb-logarithmischen Papier als Gerade darstellen.

Zur Verbesserung der Genauigkeit sollen alle Abmessungen von derselben Untersuchungsperson durchgeführt werden. Desweiteren wurden zur TDT Bestimmung nur klar begrenzte, runde und solitäre Metastasen herangezogen.

Die Durchmesser wurden mit einem Millimetermaß direkt auf dem 72 inch standard Röntgenfilm gemessen und in das Diagramm eingetragen. Zwei Messungen durchgeführt an den Röntgenaufnahmen in einem beliebigen Zeitintervall bestimmen eine Gerade. Die Schnittpunkte dieser Geraden

mit je zwei horizontalen Verdopplungslinien geben an der Abszisse abgelesen die Tumorverdopplungszeit in Tagen an. (Abb. 4)

Die kritische TDT liegt nach Joseph und Morton bei 40 Tagen. Ein langsames Tumorwachstum, also eine TDT größer als 40 Tage gilt als für die Prognose günstiger.

Bei unseren Untersuchungen liegen Röntgenbilder, die eine solche Bestimmung der Größenzunahme erlauben, nur in zwei Fällen vor.

Bei einem Patienten wächst die Metastase innerhalb von 25 Monaten von 0,5 cm im Durchmesser auf 2 cm. Beim anderen zeigt sich von der ursprünglich 1,6 cm großen Metastase nach 12 Monaten keine Größenzunahme. Nach weiteren 5 Monaten ist die Metastase dann auf 4 cm im Durchmesser angewachsen.

Alle anderen Fälle zeigen entweder bei Verlaufsaufnahmen keine Größenzunahme, oder sie wurden nach Lungenmetastasenachweis sofort operiert, so daß keine Verlaufsbilder angefertigt wurden.

Unsere beiden Fälle lassen sich aber nicht direkt in die TDT Grafik übertragen, da bei Morton und Joseph ein maximales Zeitintervall von 84 Tagen angegeben ist. (Bei uns 17 und 25 Monate). Die Tumorverdopplungsrate liegt demnach weit über 40 Tagen und somit außerhalb der kritischen Grenze

Durch-
messer
in mm

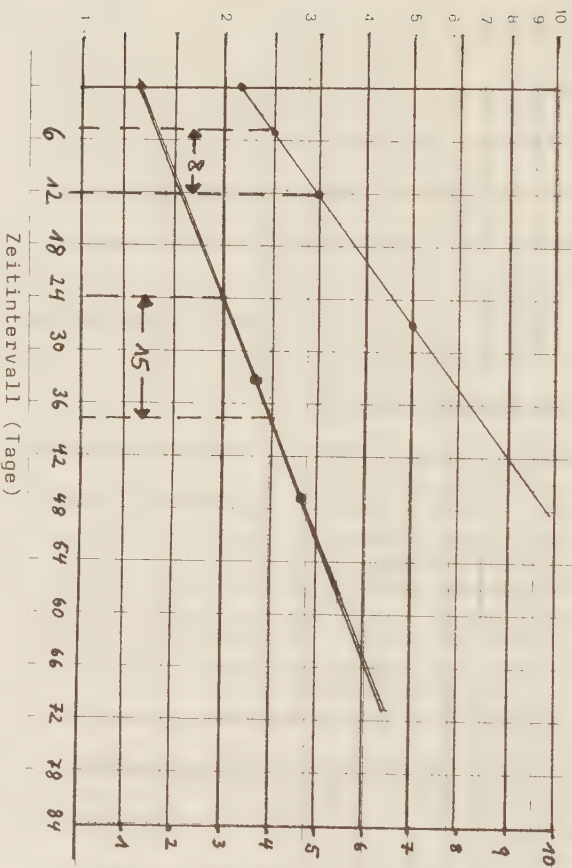


Abbildung 4: Schema zur Bestimmung der TDT basierend auf der direkten
Abmessung der zeitabhängigen Größenzunahme der Metastasen

Anzahl
der
Verdopplungen

6. Latenzzeit

Die Zeit zwischen Primärtumorbehandlung und Lungenmetastasenoperation lag bei unseren Patienten im Durchschnitt bei 0,8 Jahren. Das längste Intervall betrug 19 Jahre, während bei zwei Patienten die Metastasen gleichzeitig mit dem Primärtumor entdeckt wurden, also kein freies Intervall bestand. (Abb.5)

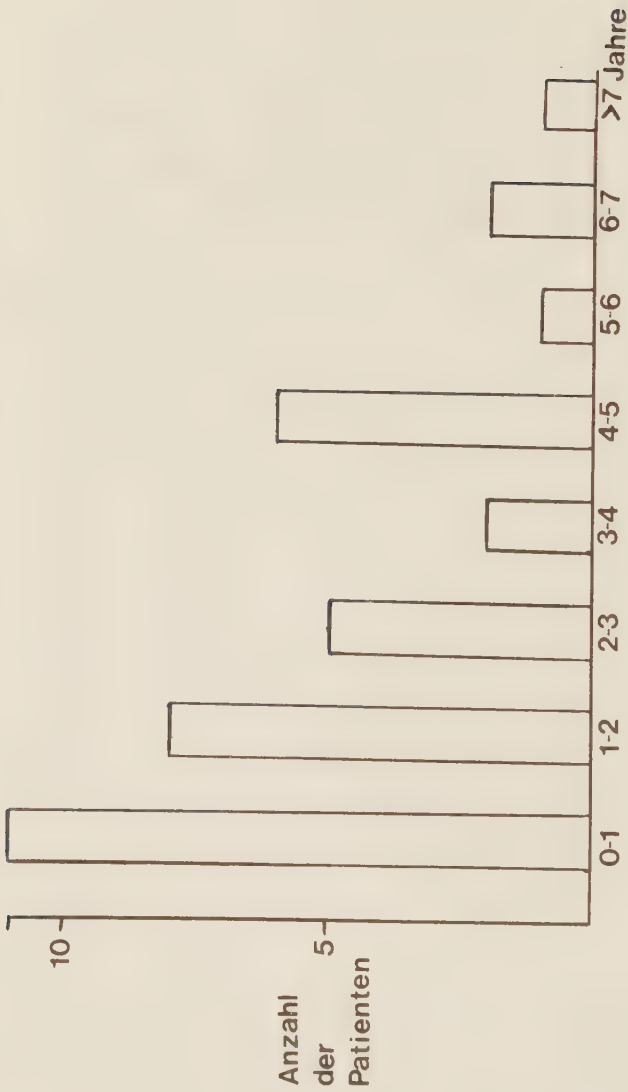


Abb. 5: LATENZZEIT IN JAHREN BEI 36 PATIENTEN

II. BEHANDLUNG DER LUNGENMETASTASEN

1. Resektionsverfahren

Art und Ausmaß des chirurgischen Vorgehens muß im Einzelfall von der Größe und Lage der Lungenmetastasen abhängig gemacht werden.

Wichtig hierbei ist die radikale Operation der Metastasen, gleichzeitig aber soll intaktes Lungengewebe möglichst erhalten bleiben.

Eine gewebesparende Resektion darf aber in keinem Falle erzwungen werden. Falls z.B. eine Segmentresektion auf technische Schwierigkeiten stößt, ist die Lobektomie auch bei streng auf ein Segment beschränkten malignen Veränderungen vorzuziehen.

Die Pneumonektomie soll wegen des erheblichen Funktionsverlustes, der sich auch im Sinne einer Drucksteigerung im kleinen Kreislauf auswirken kann, nach Möglichkeit vermieden werden. (8)

Unter diesen Aspekten kamen bei unserem Krankengut im wesentlichen 4 Operationsverfahren zur Anwendung, die Lobektomie und die Keilresektion, sowie die Kombination aus beiden und in 2 Fällen die Pneumonektomie.

Tabelle 6

OP-Verfahren und Letalität

Operationsverfahren	Zahl	Letalität
Keilresektion	8	-
Lobektomie	20	-
Lobektomie + Keilresek.	5	-
Pneumonektomie	2	1
Bilat.Lobektomie	1	1
Summe	36	2

2. Operationsletalität

Von unseren Patienten starben zwei im postoperativen Verlauf. Bei einer Patientin wurde eine Pneumonektomie durchgeführt, sie verstarb 6 Tage nach der Operation an einem Myocardinfarkt.

Die bilaterale Lobektomie wurde nur einmal durchgeführt (einzeitige Resektion rechter Unterlappen, sowie Resektion der Segmente 5, 8, 9, 10 links), der Patient verstarb 2 Tage post operationem an respiratorischer Insuffizienz.

3. Additive Therapie (Cytostatika und/oder Radiatio)

Von unseren 36 Patienten wurden nach Primärtumor-
Resektion insgesamt 16 Patienten mittels Nachbestrahlung
und/oder cytostatischer Therapie nachbehandelt.

Tabelle 7:

Additive Therapie nach Primärtumor

Histologie	insgesamt	Radiatio	Cytostatika	keine Therapie
Melanom	7	4	1	2
Nieren-Ca.	6	1	1	4
Weichteil.-Sa.	5	0	1	4
Collum-Ca.	4	1	0	3
Osteogen.Sa.	3	1	1	1
Adeno-Ca.	3	0	0	3
Mamma-Ca.	2	1	2	0
Terato-Ca.	2	1	1	1
Ovarial-Ca.	1	0	1	0
Lymphoret.	1	0	0	1
Bronchial-Ca.	1	1	0	0
Schildd.-Ca.	1	0	0	1
Summe	36	10	8	20

III. PROGNOSE DER LUNGENMETASTASEN IN ABHÄNGIGKEIT VON

1. Primärtumor

Die operierten Lungenmetastasen stammten hauptsächlich von Tumoren der Haut, Niere, Uterus, Weichteile Knochen und Kolon ab. Histologisch fanden sich unter den Primärtumoren 20 Carcinome und 16 Sarkome, was einem Verhältnis

Carcinom : Sarkome = 5 : 4

entspricht.

Tabelle 8:

Histologie und Anzahl der Primärtumoren

Carcinome :	Nieren-Carcinom	6
	Collum-Carcinom	4
	Adeno-Carcinom	3
	(Kolon)	
	Mamma-Carcinom	2
	Terato-Carcinom	2
	Ovarial-Carcinom	1
	Bronchial-Carcinom	1
	Schilddrüsen-Carcinom	1
	Summe	20
Sarkome:	Melanom	7
	Weichteil-Sarkom	5
	Osteogenes-Sarkom	3
	Lymphoret.-Sarkom	1
	Summe	16

Die Einbeziehung aller Patienten in eine Übersicht aufgegliedert nach Primärtumoren und Überlebenszeiten ergibt kein für die Prognose sinnvoll verwertbares Ergebnis. Zwei andere Aspekte aber werden hierdurch deutlich: Es zeigt sich bei unserem Krankengut, daß von 36 operierten Patienten:

- 1.) 14 Patienten noch leben, das heißt entweder länger als 5 Jahre rezidivfrei überlebten, oder die Nachbeobachtungszeit < 5 Jahre ist.
- 2.) Im 4. und 5. Jahr nach Metastasenoperation, unabhängig vom Primärtumor, kein Patient mehr verstarb.
(Tab. 9)

Um eine sinnvolle Aussage über die Prognose der Lungenmetastasenresektion in Abhängigkeit vom Primärtumor treffen zu können, müssen wir die zwei am 2. und 6. postoperativen Tag verstorbenen Patienten außer Acht lassen. Von den verbliebenen 34 Patienten sind 20 an weiter-schreitender Metastasierung verstorben, 14 Patienten sind bis jetzt rezidivfrei. 5 Patienten leben 9 - 24 Jahre nach Lungenmetastasenentfernung, ein Patient ist nach 14 Jahren tumorfrei an einer Pneumonie verstorben. 7 jetzt 6 bis 48 Monate Überlebende Kranke und ein nach 32 Monaten an einer anderen Erkrankung Verstorbenen können, unter Zugrundelegung der 5-Jahresüberlebenszeit, wegen der zu kurzen Nachbeobachtungszeit nicht statistisch verwertet werden.

Tabelle 9:

Histologie der Primärtumoren und Überlebenszeiten
nach Metastasen-Operation aller unserer Patienten.

Primärtumor	Gesamt- zahl	Überlebenszeit von bis	verstorben	
			1.	2.
Melanom	7	4 Mon.-24 Jahre	3	1
Nieren- Carcinom	6	2 Tage-4 Jahre	1	1
Weichteil- Sarkom	5	6 Tage-14 Jahre	2	1
Collum- Carcinom	4	5 Mon.-1 Jahr	1	1
Adeno- Carcinom	3	6 Mon.-2 Jahre	-	-
Osteogenes- Sarkom	3	3 Mon.-14 Jahre	1	-
Mamma- Carcinom	2	15 Mon.-3 Jahre	-	1
Terato- Carcinom	2	2 Mon.-2 Jahre	1	-
Ovarial- Carcinom	1	14 Jahre	-	-
Bronchial- Carcinom	1	2 Jahre	-	-
Schilddrüsen- Carcinom	1	2 Jahre	-	-
Lymphoret. Sarkom	1	3 Monate	1	
Gesamt	36	2 Tage-14 Jahre	10	5

im	Jahr		noch Lebende oder mehr	durchschnittl.
3.	4.	5.	als 5 Jahre überlebende	Überlebenszeit
1	-	-	2 Patienten	7,1 Jahre
3	-	-	1 Patient	2,2 Jahre
-	-	-	2 Patienten	3,8 Jahre
1	-	-	1 Patient	1,4 Jahre
1	-	-	2 Patienten	1,2 Jahre
-	-	-	2 Patienten	7,7 Jahre
-	-	-	1 Patient	2,2 Jahre
-	-	-	1 Patient	1,1 Jahre
-	-	-	1 Patient	14 Jahre
1	-	-	-	2 Jahre
-	-	-	1 Patient	2 Jahre
-	-	-	-	3 Monate
7	-	-	14 Patienten	3,7 Jahre

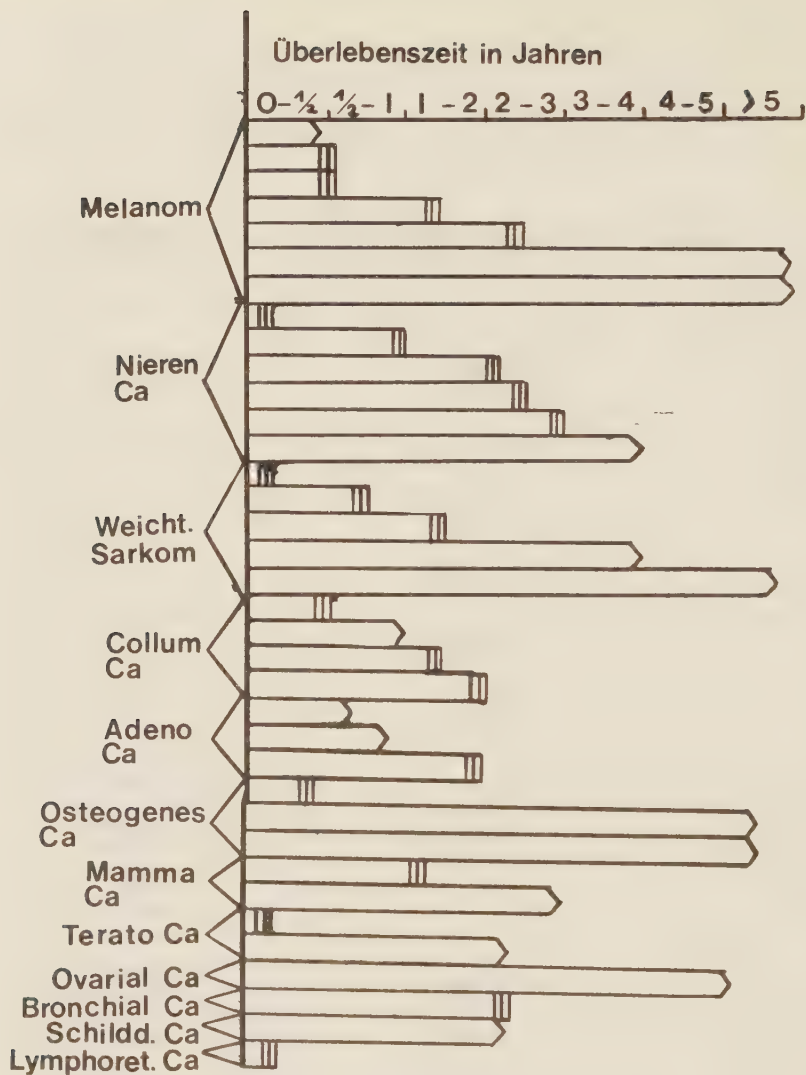


Abb.6: ÜBERLEBENSZEIT IN ABHÄNGIGKEIT VON PRIMARTUMOR

III verstorben

▷ leben od. haben >5 Jahre überlebt

Die Aufschlüsselung nach Primärtumor-Histologie und Überlebenszeit (>5 Jahre) zeigt, daß in unserem Krankengut 5 von 16 an Sarkomen erkrankten Patienten und nur einer der Carcinom Patienten, länger als 5 Jahre überlebten. Obwohl sich bei unserem Krankengut das Verhältnis von Carcinom-Patienten zu Sarkom-Patienten wie 5 : 4 verhält, zeigt die 5-Jahresüberlebenszeit eine umgekehrte Tendenz.

Betrachtet man aber all unsere noch lebenden oder länger als 5 Jahre überlebenden Patienten, so gleicht sich dieses Verhältnis nahezu aus (8 Carcinom und 6 Sarkom Patienten.)

Tabelle 10:

Primärtumor Histologie und Überlebenszeit aller
noch lebenden oder mehr als 5 Jahre überlebenden
Patienten

Primärtumor Histologie	Gesamt- zahl	Pat.- zahl	(Überlebens- zeit in Jahren)	verst. Pat.
Osteogenes Sarkom	3	2	(14 Jahre) (9 Jahre)	1
Weichteil Sarkom	5	2	(14 Jahre) (4 Jahre)	3
Melanom	7	2	(24 Jahre) (11 Jahre)	5
Carcinome				
Adeno	3	2	(1 Jahr)	1
Carcinom			(1 Jahr)	
Nieren	6	1	(4 Jahre)	5
Carcinom				
Mamma	2	1	(3 Jahre)	1
Carcinom				
Ovarial	1	1	(14 Jahre)	-
Carcinom				
Terato	2	1	(2 Jahre)	1
Carcinom				
Schilddrüsen	1	1	(2 Jahre)	-
Carcinom				
Collum	4	1	(1 Jahr)	3
Carcinom				

Bei Betrachtung der 3-Jahresüberlebensrate, die bei unserem Patientengut trotz der geringen Fallzahl eine gewisse Berechtigung hat, da unabhängig von der Primärtumorhistologie im 4. und 5. Jahr nach Metastasenoperation kein Patient verstarb, ergibt sich wieder eine leichte Verschiebung zu Gunsten der Sarkom-Patienten.

Tabelle 11:

Primärtumor Histologie und Überlebenszeit bei mehr als 3 Jahre Überlebenden und noch lebenden Patienten.

Sarkome

Primärtumor Histologie	Gesamt- zahl	Überlebende Pat. Anzahl (Jahre)	Verst. Pat.
Osteogenes Sarkom	3	2 (14 Jahre) (9 Jahre)	1
Weichteil Sarkom	5	2 (14 Jahre) (4 Jahre)	3
Melanom	7	2 (24 Jahre) (11 Jahre)	5

Carcinome

Nieren Carcinom	6	1 (4 Jahre)	5
Mamma Carcinom	2	1 (3 Jahre)	1
Ovarial Carcinom	1	1 (14 Jahre)	-

Insgesamt gesehen, läßt sich aber bei unserem Krankengut aufgrund der kleinen Fallzahl keine eindeutige Prognose für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Primärtumor Histologie stellen.

2. Metastasengröße und Anzahl

Die Metastasengröße, angegeben in cm als Durchmesser des Operationspräparates nach dem Pathologiebericht, variierte bei unseren Patienten von 0,7 cm bis 11 cm. Die Korrelation zwischen Metastasengröße und Überlebenszeit zeigt, daß alle Patienten, deren Lungenmetastase größer als 6 cm war, im 1. und 2. postoperativen Jahr verstarben.

Bei keinem der in den späteren Jahren verstorbenen und bei allen überlebenden Patienten fand sich eine Metastase von mehr als 6 cm Durchmesser.

Abb. 7 zeigt die Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Metastasengröße bei 28 von 36 Patienten. 2 postoperativ verstorbenen, sowie 6 bis jetzt rezidivfreie Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit < 3 Jahre wurden hierbei nicht berücksichtigt.

1. Jahr	Überlebens- zeit	Größe	2. Jahr	Überlebens- zeit	Größe
	1,5 Monate	12 cm		13 Monate	11 cm
	1,5 "	9 cm		15 "	6,5 cm
	3 "	12 cm		17 "	8 cm
	3 "	7 cm		22 "	6,5 cm
	4,5 "	9 cm		15 "	3 cm
	4,5 "	5 cm			
	6 "	6 cm			
	5 "	2 cm			
			3. Jahr	Überlebens- zeit	Größe
				25 Monate	1,5 cm
				26 "	3 cm
				28 "	4 cm
				27 "	1,5 cm
				29 "	2,5 cm
				31 "	2 cm

Beobachtungszeit > 3 Jahre (alle Patienten leben bis jetzt.)

Nachbeobachtungszeit	Metastasengröße
27,5 Monate	3 cm
39 Monate	4 cm
39 Monate	2,5 cm
9 Jahre	2 cm
11 Jahre	3 cm
12 Jahre	2 cm
14 Jahre (an anderer Ursache verstorben)	3 cm
14 Jahre	2 cm
24 Jahre	2 cm

Bei 13 von 36 Patienten fanden sich multiple Lungenmetastasen. Bei 9 Patienten waren jeweils zwei und bei 2 Patienten drei Lappen befallen. Bei 2 Patienten fanden sie sich in demselben Lungenlappen.

Eine Prognose für die Überlebenszeit in Abhängigkeit von solitärer oder multipler Lungenmetastasierung läßt sich generell an Hand unseres Krankengutes nicht stellen.

Von Bedeutung für das Frühergebnis ist nicht die Anzahl der Metastasen, sondern die Zahl der befallenen Lappen, sowie der uni- oder bilaterale Befall, da sie die Ausdehnung des operativen Eingriffs bestimmen und die Größe der Metastase.

Zur Erläuterung folgende zwei Fälle:

Bei dem Patienten mit multiplen Metastasen eines osteogenen Carcinoms fanden sich 3 Metastasen (von 2,5, 2,3 und 1 cm Durchmesser) im linken Unterlappen. Nach Unterlappenresektion links überlebt der Patient 9 Jahre bis jetzt.

Eine Überlebenszeit von nur 6 Tagen findet sich dagegen bei einem Patienten mit 2 Metastasen (von 8 und 2,5 cm Durchmesser) eines Weichteil Sarkoms, bei dem eine Pneumonektomie rechts durchgeführt werden mußte.

Tabelle 12:

Überlebenszeit bei solitärer und multipler Metastasierung in Abhängigkeit vom Primärtumor. (o bedeutet: Patient lebt bis jetzt, x bedeutet: Patient ist an anderer Ursache verstorben.

Primärtumor	Solitär Metastase	Überlebenszeit	Multiple Metastasen	Überlebenszeit	Gesamt
Weichteil Sa	1	4 Jahre o	4	6 Tage 8 Monate 16 Monate 13 Jahre	5
Melanom	4	5 Monate 31 Monate 4 Jahre o 11 Jahre o	3	4 Monate 5 Monate 15 Monate	7
Nieren Ca	4	13 Monate 32 Monate x 27 Monate 36 Monate	2	2 Tage 48 Monate o	6
Terato Ca	-	-	2	2 Monate 2 Jahre o	2
Adeno Ca	2	6 Monate o 1 Jahr o	1	2 Jahre	3
Osteogenes Sa	2	3 Monate 14 Jahre o	1	9 Jahre o	3

- gestorben (Meta.)
- ▼ gestorben (andere Urs.)
- leben

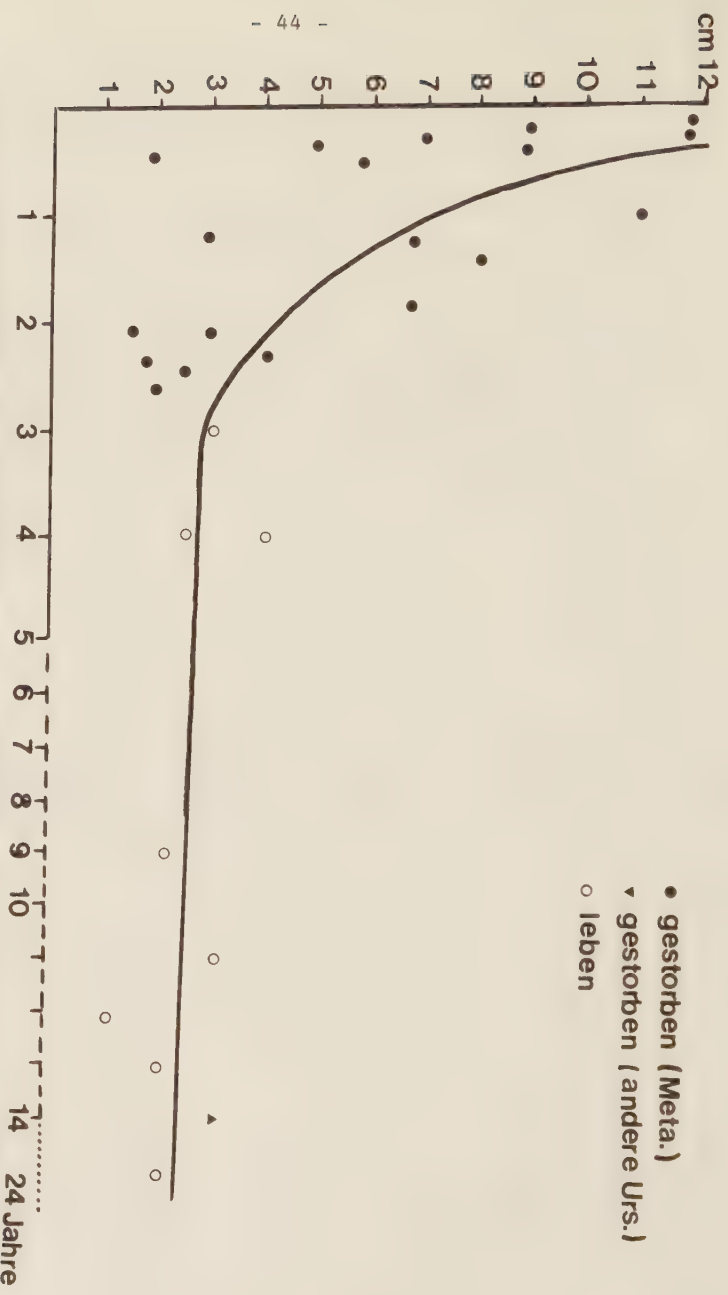


Abb.7: ABHÄNGIGKEIT DER ÜBERLEBENSZEIT VON DER METASTASENGRÖßE
BEI 28 PATIENTEN

3. Lymphknotenbefall

Bei 6 Patienten fand sich im Resektionspräparat ein Befall der mediastinalen Lymphknoten.

Die Überlebenszeit dieser Patienten schwankte zwischen 2 Monaten (bei diesem Patienten Metastase > 6 cm!) und 24 Jahren.

Gegenüber dem restlichen Krankengut läßt sich im Hinblick auf Primärtumor, Überlebenszeit, solitärer oder multipler Metastasierung, sowie auf Metastasengröße kein Unterschied erkennen.

Tabelle 13:

Übersicht über 6 Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall

Primär Tumor	Überlebenszeit	solitär	multipl	Größe > 6 cm
Melanom	15 Monate		X	nein
Melanom	5 Monate		X	"
Melanom	24 Jahre	X		"
Collum Ca	28 Monate	X		"
Nieren Ca	36 Monate	X		"
Terato Ca	2 Monate		X	ja

4. Bei zusätzlicher extrapulmonaler Metastasierung

bei 8 Patienten aus unserem Krankengut fanden sich zur Zeit der Lungenmetastasen Operation gleichzeitig noch weitere extrapulmonale Metastasen. 3 dieser Patienten haben oder hatten eine relativ lange Überlebenszeit zwischen 16 Monaten und 4 Jahren nach Metastasenresektion. Bei den übrigen 5 starb ein Patient postoperativ nach 2 Tagen, die restlichen vier hatten eine sehr kurze Überlebenszeit von 3 bis 8 Monaten.

Auffallend ist, daß von allen Patienten mit gleichzeitig extrapulmonaler Metastasierung, diejenigen eine geringe Überlebenszeit aufwiesen, deren weitere Metastasen sich in der Leber (3 Patienten) oder im Hirn (2 Patienten) befanden. Bei den 3 Patienten mit längerer Überlebenszeit waren gleichzeitig nur Knochenmetastasen vorhanden.

Überlebenszeit, Primärtumor sowie Ort der weiteren Metastasierung zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle 14:

Überlebenszeit der Patienten mit gleichzeitiger
extrapulmonaler Metastasierung.

Primärtumor	Metastasierung	Überlebenszeit
Nieren Ca	Rippen, Becken	36 Monate
"	Schambein	4 Jahre lebt
Weichteil Sa	Becken	16 Monate
Melanom	Leber, Hirn, Wirbelsäule	4 Monate
Weichteil Sa	Hirn, Wirbelsäule	8 Monate
Collum Ca	Rippen, Wirbelsäule	5 Monate
Lymphoret. Sa	Leber, Hals	5 Monate
Nieren Ca	Leber	2 Tage (OP Letalität)

5. Latenzzeit

In Abbildung 8 sind die Überlebenszeiten von 28 Patienten nach Metastasenentfernung mit dem Intervall zwischen Primärtumor und Lungenmetastasen Operation, also der Zeitspanne zwischen Erst- und Zweiteingriff, in Beziehung gesetzt.

Nicht berücksichtigt sind in dieser Abbildung die 2 postoperativ verstorbenen Patienten, der nach 32 Monaten an anderer Erkrankung verstorbene Patient, sowie 5 jetzt 6 Monate bis 3 Jahre überlebende Kranke, wegen der zu kurzen Nachbeobachtungszeit.

3 noch lebende Patienten sind in dieser Abbildung besonders gekennzeichnet (■). Sie leben nach Metastasen Operation bis jetzt zwischen 3 und 5 Jahren, haben also die 5-Jahres Überlebensrate noch nicht ganz erreicht (2 Patienten mit einer Überlebenszeit > 4 Jahre; 1 Patient mit einer Überlebenszeit > 3 Jahre). Diese 3 Patienten wurden deshalb mit in die Abbildung einbezogen, da sie der 5-Jahres Überlebensrate schon sehr nahe sind und die gleiche Tendenz bezüglich der Intervall Länge und Überlebenszeit zeigen, wie die Patienten deren Überlebenszeit größer 5 Jahre ist.

Wenn man die Gruppe der verstorbenen Patienten betrachtet, scheint es zwar, daß mit zunehmendem Intervall nach der Erstoperation die Überlebenszeit nach dem zweiten Eingriff zunimmt.

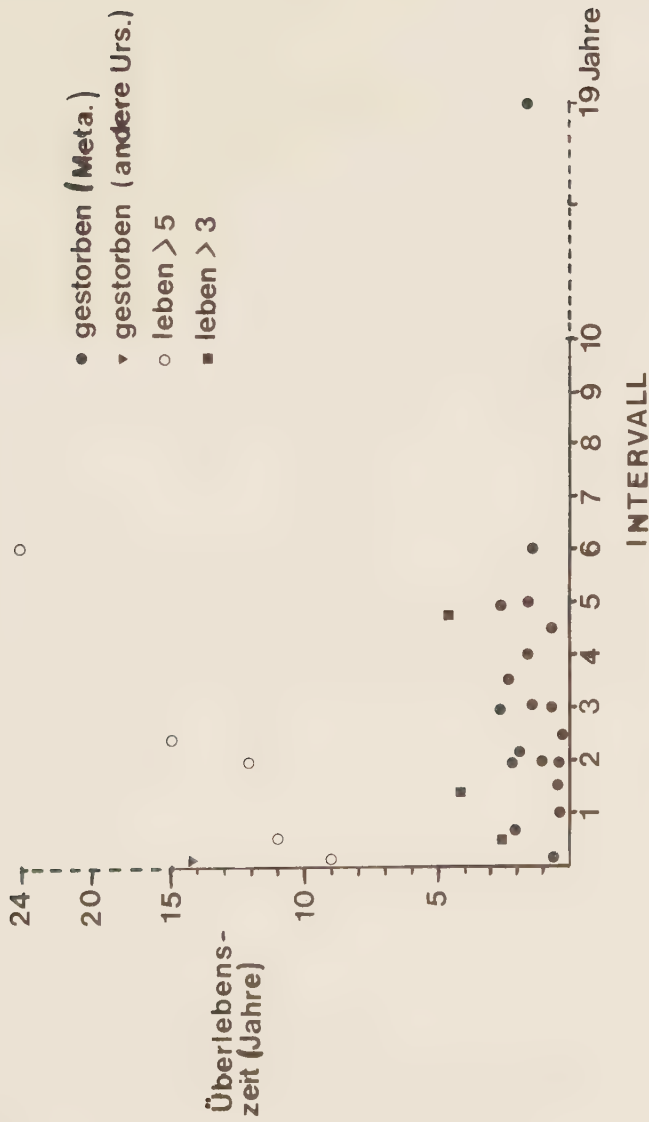


Abb. 8 : PRIMARTU.-OP.:METASTASEN-OP.

Es sind aber andererseits alle länger als 5 Jahre überlebenden Patienten in den gleichen Intervallzeiten operiert worden, in denen sich auch die Patienten mit den kürzesten Überlebenszeiten finden.

Wir müssen daraus schließen, daß die Intervalllänge zwischen Erst- und Zweitoperation nicht die entscheidende Größe für die Überlebenszeit sein kann.

Die Tabellen Nr. 15 mit Nr. 20 zeigen die Latenz- und Überlebenszeit von 28 Patienten bei den verschiedenen Primärtumoren.

Tabelle 15:

Primärtumor, Latenzzeit, Überlebenszeit in Jahren nach Entfernung der Metastase.

Primärtumor	Latenzzeit	Überlebenszeit
Melanom	5 Jahre	2 1/2 Jahre
"	1 1/2 Jahre	1/2 Jahr
"	2 Jahre	1/2 Jahr
"	1/2 Jahr	11 Jahre
"	5 Jahre	1 Jahr
"	4 1/2 Jahre	1/2 Jahr
"	7 Jahre	24 Jahre

Die Lungenmetastasen wurden durchschnittlich nach 4,2 Jahren entdeckt, die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 7,1 Jahre.

Tabelle 16:

Primärtumor, Latenzzeit, Überlebenszeit in Jahren
nach Entfernung der Metastase.

Primärtumor	Latenzzeit	Überlebenszeit
Weichteil-Sarkom	3 Jahre	1 1/2 Jahre
"	2 Jahre	13 1/2 Jahre
"	keine	1/2 Jahr
"	5 Jahre	4 Jahre bis jetzt

Die Lungenmetastasen wurden durchschnittlich nach 2,5 Jahren entdeckt, die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 4,9 Jahre.

Tabelle 17:

Primärtumor, Latenzzeit, Überlebenszeit in Jahren
nach Entfernung der Metastase

Primärtumor	Latenzzeit	Überlebenszeit
Osteogenes Sarkom	2 1/4 Jahre	14 Jahre
"	keine	9 Jahre
"	2 1/4 Jahre	1/4 Jahr

Die Lungenmetastasen wurden durchschnittlich nach 1,5 Jahren entdeckt, die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 7,7 Jahre.

Primärtumor	Latenzzeit	Überlebenszeit
Lymphoretikuläres Sarkom	keine	1/4 Jahr

Tabelle 18:

Primärtumor, Latenzzeit, Überlebenszeit in Jahren
nach Entfernung der Metastase

Primärtumor	Latenzzeit	Überlebenszeit
Nierencarcinom	19 Jahre	1 Jahr
"	2 Jahre	2 1/4 Jahre
"	3 Jahre	3 Jahre
"	1 1/2 Jahre	4 Jahre bis jetzt

Die Lungenmetastasen wurden durchschnittlich nach 6,3 Jahren entdeckt, die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 2,5 Jahre.

Tabelle 19:

Primärtumor, Latenzzeit, Überlebenszeit in Jahren
nach Entfernung der Metastase.

Primärtumor	Latenzzeit	Überlebenszeit
Collum-Carcinom	3 1/2 Jahre	2 1/2 Jahre
"	1 Jahr	1/2 Jahr
"	6 Jahre	1 1/2 Jahre

Die Lungenmetastasen wurden durchschnittlich nach 3,5 Jahren entdeckt, die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 1,5 Jahre.

Tabelle 20:

Primärtumor, Latenzzeit, Überlebenszeit in Jahren
nach Entfernung der Metastase

Primärtumor	Latenzzeit	Überlebenszeit
-------------	------------	----------------

Adeno-Carcinom	2 1/4 Jahre	2 Jahre
----------------	-------------	---------

Primärtumor	Latenzzeit	Überlebenszeit
-------------	------------	----------------

Mamma-Carcinom	4 Jahre	1 1/4 Jahre
"	1/2 Jahr	3 Jahre bis jetzt

Primärtumor	Latenzzeit	Überlebenszeit
-------------	------------	----------------

Terato-Carcinom	2 Jahre	2 Monate
-----------------	---------	----------

Primärtumor	Latenzzeit	Überlebenszeit
-------------	------------	----------------

Ovarial-Carcinom	keine	14 Jahre
------------------	-------	----------

Primärtumor	Latenzzeit	Überlebenszeit
-------------	------------	----------------

Bronchial-Carcinom	1 Jahr	2 Jahre
--------------------	--------	---------

6. TDT:

Die Tumorverdopplungszeit, die nach den Untersuchungen von Morton und Joseph eine für die Prognose relevante Aussage zuläßt, ist auf S. 26 beschrieben.

Eine TDT größer als 40 Tage gilt als für die Prognose günstiger.

Die TDT bei unseren beiden Patienten lag weit über 40 Tage und somit außerhalb der kritischen Grenze.

Die Überlebenszeit betrug im ersten Fall 3 Jahre, der zweite Patient lebt noch im 4. postoperativen Jahr.

Eine allgemeine Aussage zur Prognose in Abhängigkeit von der TDT läßt sich wegen der geringen eigenen Fallzahl nicht treffen.

7. Operationsmethode:

Die Operationsletalität ist bei Lungenmetastasen Resektionen im allgemeinen sehr gering. Die in der Literatur gemachten Angaben schwanken zwischen 0 und 5 %. (5,42)

Wie schon erwähnt, (S. 29) ist die Größe des operativen Eingriffes für die Prognose von erheblicher Bedeutung. Sie richtet sich wiederum nach Anzahl und Lage der Metastasen.

So sind nach unserem Krankengut bilaterale Lobektomie (ein Patient) und Pneumonektomie (2 Patienten) Eingriffe mit einer ungünstigen Prognose.

Von insgesamt 3 Patienten verstarben 2 postoperativ, der dritte, bei ihm wurde eine Pneumonektomie durchgeführt, verstarb 20 Monate nach der Metastasenresektion.

Bei allen anderen Eingriffen, Keilresektionen, Lobektomien und Kombination beider Operationsverfahren finden sich sowohl kurze als auch lange Überlebenszeiten. Die Korrelation zwischen durchgeführtem Eingriff und Überlebenszeit in Bezug auf diese drei Operationsverfahren ergibt bei unserem Krankengut kein signifikant unterschiedliches Ergebnis.

D DISKUSSION UND AUSEINANDERSETZUNG MIT DER LITERATUR

Meist werden Lungenmetastasen als Zeichen eines inkurablen Tumorstadiums angesehen, ein chirurgischer Eingriff erscheint nicht mehr sinnvoll. In geeigneten Fällen können aber bei 20 - 30 % solcher Kranker 5-Jahresheilungen erzielt werden (9,13,15,22,23,24, 28,32,38,43), teilweise sogar bei multiplen Herden. Bei vergleichbaren Patientengruppen ohne chirurgischen Eingriff beträgt 2-3 Jahre nach Feststellung der Lungenmetastasen die Mortalität hingegen fast 100 %. (19,23,24,28)

Von 1955 - 1978 wurden an der Chir. Univ.München 36 Patienten (19 Männer und 17 Frauen) wegen Lungenmetastasen eines extrapulmonalen Primärtumors operiert. Ein Patient verstarb nach Lungenflügelentfernung am 6. postoperativen Tag durch Herzinfarkt, ein weiterer nach bilateraler Lobektomie an einer respiratorischen Insuffizienz am 2. postoperativen Tag.

Von den verbleibenden 34 Patienten sind 19 an weiterer Metastasierung verstorben, 15 Patienten sind bis jetzt rezidivfrei. Für die weiteren Betrachtungen müssen davon 8 jetzt 6 Monate bis 4 Jahre Überlebende Patienten (hierunter befinden sich auch 3 Patienten, die bisher länger als 3 Jahre überlebt haben) und ein nach 32 Monaten an einer

Erkrankung Verstorbener wegen der zu kurzen Nachbeobachtungszeit außer Acht gelassen werden. 5 Kranke leben rezidivfrei 9 - 24 Jahre nach Lungenmetastasenentfernung, ein weiterer Patient ist nach 14 Jahren an einer Pneumonie verstorben.

Somit haben in unserem Krankengut von 25 Patienten 6 länger als 5 Jahre überlebt, das entspräche einem Anteil von 24 %.

Die retrospektive Analyse unseres Krankengutes, sowie die Auswertung der vorliegenden Literatur laßen uns folgende Punkte besonders diskussionswürdig erscheinen.

1. Läßt sich die in der Literatur (7,11,30,32,37,39) beschriebene direkte Abhängigkeit der Überlebenszeit nach der Metastasenresektion von der Intervalllänge zwischen Primärtumoroperation und Auftreten von Metastasen bei unseren Ergebnissen bestätigen?
2. Welche Faktoren beeinflussen die von uns gefundene große Streuung zwischen kurzen und langen Überlebenszeiten nach Lungen-Metastasenoperation?
3. Gibt es Kriterien für die Auswahl von Patienten mit guter Prognose?
4. Können die Ergebnisse der Lungenmetastasen-Chirurgie verbessert werden?

Zu Punkt 1:

In einer 1973 von E. Hasche et al. (10) vorgelegten Publikation wird über 43 Patienten mit Lungenmetastasenresektion, bei einem Beobachtungszeitraum von 24 Jahren, berichtet und dabei festgestellt, daß die Prognose um so günstiger eingeschätzt werden kann, je länger das Intervall zwischen Entfernung der Primärtumorgeschwulst und Auftreten einer Lungenmetastase ist.

Feldmann et al. (7) kommt bei 40 Patienten mit einem Beobachtungszeitraum von 27 Jahren zu dem Ergebnis, daß Patienten mit einem langen sogenannten freien Intervall die beste Prognose haben.

Auch die Studie von Ochsner et al. (32), vorgelegt 1963 und von Thomfort et al. (39) kommen bezüglich der Latenzzeit zu demselben Ergebnis.

1976 stellen E. Mühe und B. Angermann (30) bei 46 Patienten mit Lungenmetastasenresektion fest, daß bei einem Intervall bis zu einem Jahr kein Patient 5 Jahre überlebt, dagegen die Überlebensrate bei einem Intervall von länger als 2 Jahren 58 % der Patienten länger als 5 Jahre überleben.

Ebenfalls zeigt eine von Spanos et al. (39) 1976 an der Mayo Klinik durchgeführte Studie, daß ein kurzes freies Intervall eine schlechte Prognose bedingt, sowie eine lange Überlebenszeit mit einer freien Intervall-Länge von mehr als 2 Jahren korreliert war.

In unserer Untersuchung zeigt sich, daß 3 von 7 Patienten mit einem freien Intervall bis zu einem Jahr länger als 5 Jahre überlebten, 3 Patienten verstorben sind und 1 Patient bisher länger als 3 Jahre überlebt hat und noch lebt.

Wie schon aus Abb. 8 ersichtlich, sind alle länger als 5 Jahre überlebenden Patienten in den gleichen Intervallzeiten operiert worden, wie auch die Patienten mit den kürzesten Überlebenszeiten. Die entscheidende Größe für die Überlebenszeit kann also nicht die Intervall-Länge zwischen Erst- und Zweitoperation sein.

Eine weitere Differenzierung nach Primärtumor, Latenz- und Überlebenszeit (Tabelle 15 mit Tabelle 20) zeigt keine verwertbare Korrelation.

Zu dem selben Ergebnis, daß die Länge der Latenzzeit keinen Einfluß auf die Überlebenszeit hat, kommen auch zwei amerikanische Studien von 1977 (38) und 1978 (16), deren Ergebnisse auf 56 (38) und 50 Patienten (16) basieren.

Gibt es andere Kriterien für die Überlebenszeit? Zur Klärung dieser zweiten Frage haben wir Alter, Geschlecht, Tumorhistologie, Art und Ausmaß der operativen Eingriffe und Größe der Lungenmetastasen auf die Länge der Überlebenszeit bezogen. Es ergaben

sich hierzu zwei verwertbare Korrelationen, nämlich die zwischen Metastasengröße und Überlebenszeit (Abb. 9), sowie die Ausdehnung des operativen Eingriffs.

Von 8 Patienten, die im ersten Jahr verstorben sind, waren bei 5 die Metastasen größer als 6 cm im Durchmesser, desgleichen bei 4 von 5 im zweiten Jahr verstorbenen Kranken.

Bei keinem der in späteren Jahren verstorbenen und allen überlebenden Patienten fand sich eine Metastase von mehr als 6 cm Durchmesser.

Obwohl Feldmann et al. (7) keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf die Größe des Metastasenresektates und die Überlebenszeit sahen (bei ihrem Krankengut finden sich Metastasendurchmesser bis 12 cm), sprechen unsere Ergebnisse doch für eine Abhängigkeit der Prognose von der Metastasengröße.

Auch Lecluyse et al. (22) stellen fest, daß bei Resektionsbehandlung von Metastasen mit mehr als 5 cm Durchmesser eine eindeutig schlechtere Prognose zu erwarten ist. (Patientengut: 35 Kranke, Beobachtungszeitraum: 22 Jahre).

Aus der übrigen Literatur ergibt sich kein Hinweis auf eine Beziehung zwischen Metastasengröße und Überlebenszeit.

Die früher gestellte Forderung, daß ausschließlich solitäre Lungenmetastasen einer chirurgischen Resektions-

Überlebens-
zeit (Jahre)

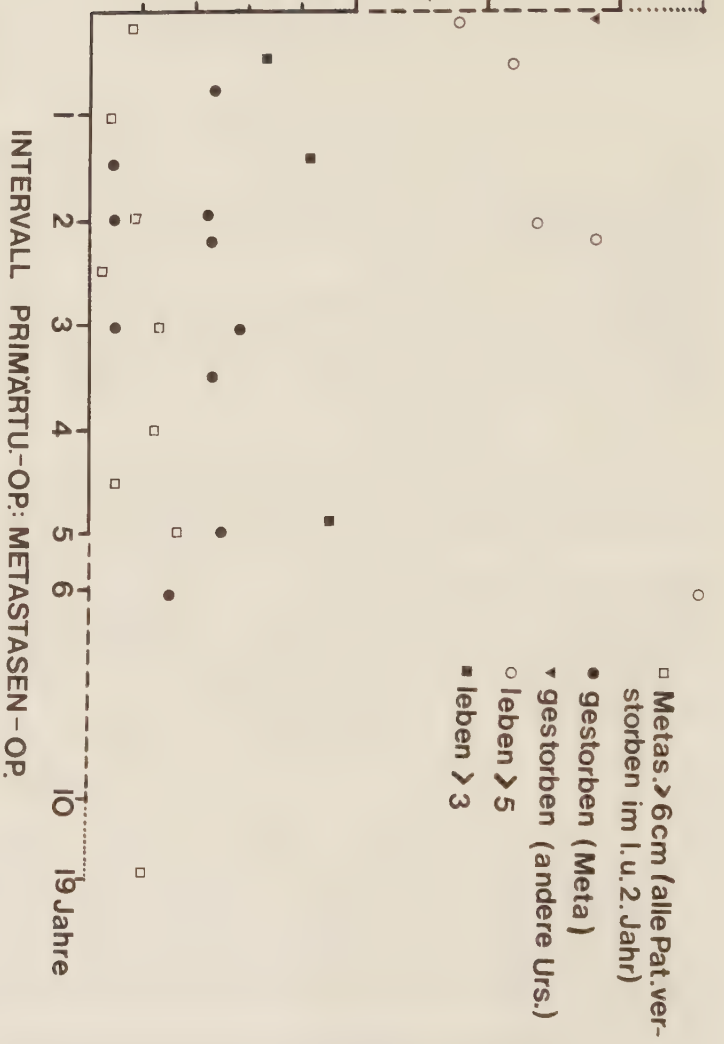


Abb. 9: ÜBERLEBENSZEIT (JAHRE) U. METASTASEGRÖSSE

behandlung zugeführt werden dürfen (44), kann nicht aufrecht erhalten werden.

Ebenso wie unsere Untersuchung (siehe S. 40) zeigen auch andere Studien (29,33,39), daß zwischen der Resektion von Solitärmetastasen und multiplen Metastasen bezüglich der 5- Jahreüberlebenszeit kein signifikanter Unterschied besteht.

Mitbestimmend für die Prognose ist - abgesehen von der Tumorgroße - nicht die Anzahl der Metastasenherde, sondern ihre Lage, da hierdurch Art und Ausmaß des operativen Eingriffs bedingt wird.

Wenn durch radikale Resektion multizentrischer multipler Metastasen eine ausreichende postoperative Funktionalität nicht erwartet werden kann, darf sie wegen des erhöhten Op.-Risikos nicht durchgeführt werden (37, 38).

Merlies et al. berichteten 1977 über 19 Patienten mit bilateralen Lungenmetastasen, woran nur 10 Patienten radikal operiert werden konnten, da sich hier die Metastasenresektionen durch periphere Keilexcision und / oder Lobektomie durchführen ließen. Bei den restlichen 9 Patienten waren die Resektionen nur unilateral, weil die bilateralen Metastasen nicht unter Einhaltung vernünftiger anatomischer und funktioneller Grenzen entfernt werden konnten. (26)

Über die Spätergebnisse wird hierbei nicht berichtet.

Die d r i t t e F r a g e galt den Möglichkeiten, mit welchen die Patienten mit der geringsten Lebenserwartung - abgesehen von der Tumorgröße - besser erkannt werden könnten.

An erster Stelle steht hier sicher die Verfeinerung der diagnostischen Maßnahmen.

Aufgrund des hohen Anteils von Leber- und Hirnmetastasen und der hierbei gleichzeitig ungünstigen Prognose bei unseren Kranken, sollten neben Leber-, Knochen- und Hirnszintigrammen, Ganzkörpercomputertomogramme und craniale Computertomogramme vermehrt praeoperativ angefertigt werden. Auch sind weitergehende Untersuchungen des Leberstoffwechsels, des Knochenstoffwechsels z.B. durch Hydroxyprolinbestimmung, Knochenmarksbiopsien, evtl. eine Laparoskopie u. a. mehr, wie CEA Untersuchungen usw., zu fordern

Die Existenz weiterer gleichzeitiger extrapulmonaler Metastasen stellt für verschiedene Autoren (15,35) eine Kontraindikation für die operative Behandlung der Lungenmetastasen dar.

In unserem Krankengut hatten 3 von 8 Patienten mit gleichzeitig extrapulmonalen Metastasen, ausschließlich Knochenmetastasen. Von diesen 3 Patienten überlebte einer 16 Monate (Primärtumor: Weichteilsarkom), ein weiterer 3 Jahre (Primärtumor: Nierencarcinom) und einer lebt bis jetzt 4 Jahre. (Primärtumor: Nierencarcinom) nach Lungenmetastasen-Resektion.

Diese relativ langen Überlebenszeiten beim gleichzeitigen Vorliegen weiterer Knochenmetastasen laßen die operative Resignation nicht zwingend erscheinen.

Patienten mit vorhandenen Hirn- und vor allem Lebermetastasen sollte wegen der schlechten Prognose die Lungenresektion erspart bleiben.

Für die Prognose wird aber auch der Tumorverdopplungszeit große Bedeutung beigemessen. So haben Joseph und Morton (19) gezeigt, daß die 5-Jahresüberlebenszeit auf mehr als 60 % ansteigt, wenn die Verdopplungszeit der Lungenmetastasen über 40 Tagen liegt. Auf diesen Erfahrungen aufbauend, kommen mehrere Folgestudien zu ähnlichen Ergebnissen. (15,38) An der Medical School, Los Angeles, Dep. of Surg., ist die Lungenresektion bei Metastasen seit 1977 u. a. dann indiziert, wenn die TDT länger als 40 Tage ist. (16)

Die in unserem Krankengut erkennbare Proportionalität zwischen Tumorgröße (keiner unserer Patienten mit einer Lungenmetastase größer als 6 cm hat länger als 2 Jahre überlebt) und Überlebenszeit spricht eigentlich im selben Sinne (Abb. 9).

Einige Autoren beschreiben bei bestimmten Primärtumoren eine unterschiedliche Prognose bezüglich der Lebenserwartung. Sarkome (22), Primärtumoren des Uterus (Collum-Ca) und des Urogenitaltraktes zeigen eine günstigere Lebenserwartung (2,42,44), während man bei Metastasen-

resektionen von Tumoren des Pankreas, des oberen Gastrointestinaltraktes und insbesondere bei Befall von Mediastinal- und Bronchiallymphknoten die schlechtesten Resultate erzielt.(12,22)

Bei unseren, sowie anderen Untersuchungen (26,38,42) scheint die Prognose zwischen Sarkom- und Carcinometastasen nicht unterschiedlich zu sein, obwohl Merlier et al. (26) Sarkome bei seinem Krankengut doppelt so häufig wie Carcinome antrifft.

Obwohl wir auf Grund der kleinen Zahl der Fälle über die histologische Komponente an der Überlebenszeit keine weitere Aussage machen können, muß der letztlich determinierende Faktor doch im Bereich der biologischen Aggressivität des Tumors und der Potenz der körperlichen Abwehrmechanismen liegen. Sollte dann nicht doch ein langes Intervall zwischen Primärtumor und Metastasenwachstum für einen weniger aggressiven Tumor, für ein intaktes Abwehrsystem des Kranken und für eine gute Prognose sprechen? Offensichtlich nicht. Es scheint uns eher, daß bei langen Intervallen der Tumor dann ganz plötzlich übermächtig wird und bzw. oder die körperlichen Abwehrkräfte ebenso plötzlich zusammenbrechen. Viele Beobachtungen bei nichtpulmonaler Metastasierung sprechen ebenfalls hierfür. Vielleicht aber könnte das Blatt noch einmal gewendet werden, wenn eine Lungenmetastase

rasch erkannt und entfernt würde, da die Lunge als erste Filterstation doch relativ häufig zunächst isoliert (6) befallen wird. Die Ergebnisse könnten in dieser Richtung gedeutet werden.

Eine Schlußfolgerung und die Beantwortung unserer v i e r t e n F r a g e wäre dann die Forderung, daß Patienten nach Primärtumorexstirpation häufiger, intensiver und längerfristig kontrolliert werden sollten als bisher.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über 36 Patienten berichtet, die im Zeitraum von 1955 - 1978 wegen Lungenmetastasen eines extrapulmonalen Primärtumors operiert wurden.

6 Patienten haben die 5-Jahresgrenze überlebt. 3 Patienten leben bis jetzt länger als 3 Jahre.

Die Operationsletalität ist sehr gering, jedoch sollte eine radikale Resektion bei multiplen multizentrischen Metastasen, die keine ausreichende postoperative Funktionalität erwarten lassen, nicht durchgeführt werden.

Multiple, selbst doppelseitige Metastasen stellen keine Kontraindikation dar, jedoch findet sich eine Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Metastasengröße.

Bei extrapulmonaler gleichzeitiger Metastasierung in Hirn und Leber sollte die Lungenmetastasen Resektion wegen der schlechten Prognose unterbleiben. Dagegen ist bei weiteren gleichzeitig extrapulmonalen Knochenmetastasen eine operative Resignation nicht zwangsläufig.

Eine Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Intervalllänge zwischen Primärtumoroperation und Auftreten von Lungenmetastasen läßt sich nicht nachweisen.

Bezüglich der Prognose läßt sich zwischen Sarkomen und Carcinomen kein Unterschied erkennen.

Um weitere Aussagen über die histologische Komponente an der Überlebenszeit machen zu können, ist unser Krankengut zu klein.

Insgesamt gesehen, ist die operative Resignation bei Lungenmetastasen nicht angezeigt, da bei chirurgischem Vorgehen 5-Jahresheilungen von 20 - 30 % erzielt werden können, während man bei vergleichbaren Patientengruppen ohne chirurgischen Eingriff, schon 2 - 3 Jahre nach Feststellung der Metastase eine Mortalitätsrate von fast 100 % findet.

LITERATURVERZEICHNIS

1. CHURCHILL, E.D., R.H. SWEET, L. SOUTTER, J.G. SCANNELL:
The surgical management of carcinoma of the lung.
J. thorax. Surg. 20, (1950) 349
2. CHOSKI, L.B., H. TAKITA, R.G. VINCENT:
The surgical management of solitary pulmonary metastasis
Surg. Gynecol. Obstet. 134, (1972), 479
3. DIVIS, G.:
Ein Beitrag zur operativen Behandlung der Lungengeschwülste
Acta chir. scandinav. 62 (1927), 329
4. EDER, M., P. GEDIGK:
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der path. Anatomie
Springer Verlag (1974), 611
5. FALLON, R., C. ROPER:
Operative treatment of metastatic pulmonary cancer
Ann. Surg. 166, (1967) 263
6. FARRELL, J.T.:
Pulmonary metastases: A pathologic, clinical roentgenologic study based on 78 cases seen at necropsy.
7. FELDMANN, Ph., S.M. KYRIAKOS:
Pulmonary resection for metastatic sarcoma.
J. thorac. cardiac. Surg. 64 (1972), 784
8. FERLINZ, R.:
Lungen und Bronchialerkrankungen
Thieme 2, (1974), 136

9. GLIEDMAN, M.L., S. HOROWITZ, F.J. LEWIS:
Lung resection for metastatic cancer: 29 cases
from the University of Minnesota and a collected
review of 264 cases
Surgery 42, (1957), 521
10. HASCHE, E., F. TRAUB:
Resektionsbehandlung von Lungenmetastasen
Z. Tuberk. 123, (1965), 51
11. HASCHE, E., H. STANULLA, W. BECKERT:
Klinische und pathologisch-anatomische Probleme bei
der Resektionsbehandlung von Lungenmetastasen.
Zb.Chir. 98, (1973), 1489
12. HEGEMANN, G., E. MÜHE:
Die Resektion von Metastasen und Rezidiven, Indikation
und Ergebnisse
Dtsch. Med. Wochenschr. 99, (1974), 989
13. HEGEMANN, G., E. MÜHE:
Exstirpation von Metastasen
Langenbecks Arch. Chir. 342, (1976), 261-6
14. HEGGLIN, M., W. SIEGENTHALER:
Differentialdiagnose innere Krankheiten
Thieme (1975), 419
15. HOLMES, EC., DL. MORTON:
Pulmonary resection for sarcoma metastases
Orthop. clin. north. am. 8, (1977), 805 - 10
16. HUANG, MN., F. EDGERTON, H. TAKITA, HO. DOUGLAS,
Lung resection for metastatic sarcoma
Am. J. Surg. 135, (1978), 804-6

17. HUSEMANN, B., H. BIESTER

Die Überlebenszeit bei der operativen Entfernung von
Solitärmetastasen
Dtsch. Med. Wochenschr. 97 (1972), 1032

18. JENNY, M., V. MEYER, M. CADALBERT:

Lungenmetastasen von Knochentumoren: Indikation und
Resultat der chirurgischen Behandlung.
Helv. Chir. Acta 40, (1973), 245

19. JOSEPH, W.D. L.D. MORTON, P.C. ADKINS:

Prognostic significance of tumor doubling time in
evaluating operability in pulmonary metastatic
disease
J. thorax. cardiovasc. Surg. 61, (1971), 23

20. KASWIN, R., BONY F., ET AL.

Traitement chirurgical des Metastases pulmonaires
des Cancers rectocoliques. A props de 21 Observations.
J. Chir. (Paris) 111-, (1976), 167 - 74

21. KRÖNLEIN, E.:

Über Lungenchirurgie
Berl. klin. Wschr. 129, (1927), 81

22. LECLUYSE, A., LACQUET, LK., JONGERIUS, CM.:

De chirurgische Behandeling van Longmetastasen.
Acta chir. Belg. 77, (1978), 143 - 54

23. MACK, D., E. KNETSCH, A. HARLACHER:

Das Schicksal der Patienten mit operativ entfernten
Lungen- oder Pleurametastasen.
Thoraxchirurgie 24, (1976), 353

24. MARCOVE, RC., N. MARTINI, G. ROSEN:

The treatment of pulmonary metastasis in osteogenic
sarcoma.
Clin. orthop. 111, (1975), 65 - 70

25. MCCORMACK, P., M. BAINS, ET AL.:
Pulmonary resection of metastatic carcinoma.
Chest 73, (1978), 163-6
26. MERLIER, M., A. LEGUERRIER, ET AL.:
A propos du traitement chirurgical de 19 metastases
pulmonaires bilaterales et simultanees.
J.Chir. (Paris), 113, (1977), 471
27. MOERSCH, R., O. CLAGETT, M. THERON:
Pulmonary resection of metastatic tumors of the lungs
Surgery 50, (1961), 579
28. MORTON, L.D., W.L. JOSEPH, ET AL.:
Surgical resection and adjunctive immunotherapy for
selected patient with multiple pulmonary metastases.
Ann. Surg. 178, (1973), 360
29. MOUNTAIN, C.F.:
Surgical management of pulmonary metastasis
Postgrad. Med. 48, (1970), 128
30. MÜHE, E., B. ANGERMANN:
Indikation und Prognose bei der Resektion
von Lungenmetastasen.
Thoraxchirurgie Sonderheft 1, (1976), 40
31. NADJAFI, A., W. MÜLLER; H. WILLENEGGER:
Lungenresektion bei Solitärmetastasen.
Schweiz. Med. Wschr. 99 (1969), 1281
32. OCHSNER, A., E.F. CLEMONS, W.T. MITCHELL:
Treatment of metastatic pulmonary malignant lesions
J.Lancet 83, (1963), 16

33. PEARCE, M.B., C.C. VAUGHN:
Surgical management of metastatic cancer in the lung
Ariz. Med. 27 (1970), 65
34. SALZER, M., G. SALZER, K. ZWEYMÜLLER
Zur operativen Behandlung von Lungenmetastasen beim
Osteosarkom.
Langenbecks Arch. Chir. 333, (1973), 59
35. SIEGENTHALER, W.:
Klinische Pathophysiologie
Thieme (1976), 1075-84
36. SOMMER, B.:
Fortschritte in der Diagnostik und Therapie des
Bronchialcarcinoms.
München 1973
37. SPANOS, P., W. PAYNE, J. IVINS, D. PRITCHARD
Pulmonary resection for metastatic osteogenic sarcoma.
J Bone Joint Surg (Am) 58, (1976), 624
38. TAKITA, H., C. MERRIN, ET AL:
The Surgical management of multiple lung metastases.
Ann. Thorax. Surg. 24, (1977), 359
39. TOMFORD, N.R., L.B. WOOLNER, O.T. CLAGETT:
The surgical treatment of metastatic tumors in the
lungs.
J. thorac. cardiovasc. Surg. 49, (1965), 357
40. VIDNE, B., S. RICHTER, M. LEVY
Surgical treatment of solitary pulmonary metastasis
Cancer 38, (1976), 2561-3

41.WEISS, L.:

Dynamic aspects of cancer cell populations in metastasis
American Journal of Pathology 97, (1979), 601

42.WILKINS, E., J.BURKE, J. HEAD:

The surgical management of metastatic neoplasms in
the lung.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 42, (1961), 298

43.WILKINS, E., J.HEAD, J.BURKE:

Pulmonary resection for metastatic neoplasms in the
lung. Experience at the Massachusetts General Hospital.

Am. J. Surg. 135, (1978), 480

44.ZWICKER, M.:

Beitrag zur Resektionsbehandlung metastatischer
Lungentumoren.

Thoraxchirurgie 7, (1959), 299

45.ZWINTZ, E., H. DENCK:

Die Ergebnisse nach chirurgischer Entfernung von
Solitär-Metastasen der Lunge.

Thoraxchirurgie 24, (1976), 361

LEBENS LAUF

Name: Heinz Peter Ader

Eltern: Werner Burger, Techniker
Ingeborg Hopfner, geb. Ader, Hausfrau

Geboren: 23. November 1950 in München

Schule: 1957 - 1959 Volksschule Gröbenzell
1959 - 1962 Volksschule am Winthirplatz
in München
1962 - 1969 Erasmus Grasser Gymnasium München
1969 - 1971 Luitpold Gymnasium München
1972 Abitur am Rupprecht Gymnasium
in München

Studium: Ab WS 72/73 Jurastudium Universität München
Ab WS 73/74 Beginn des Medizinstudiums an
der Universität München
August 1975 Physikum
August 1976 1. Teil der ärztlichen Prüfung
August 1978 2. Teil der ärztlichen Prüfung
Am 12.11.1979 3. Teil der ärztlichen Prüfung

Die Approbation als Arzt erhielt ich am 11.12.1979

Seit 01.07.1980 Assistenzarzt an der chirurgischen
Abteilung des städtischen Krankenhauses München-Oberföhring

Dem Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik
München, Herrn Professor Dr. med. G. Heberer, gilt
mein Dank für die Überlassung der Krankenblätter.

Herrn Professor Dr. med. A. Schaudig danke ich für
die freundliche Überlassung des Themas.

Herrn Professor Dr. med. W.J. Stelter danke ich für
die vielen Ratschläge und besonders für seine Geduld
bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit.

